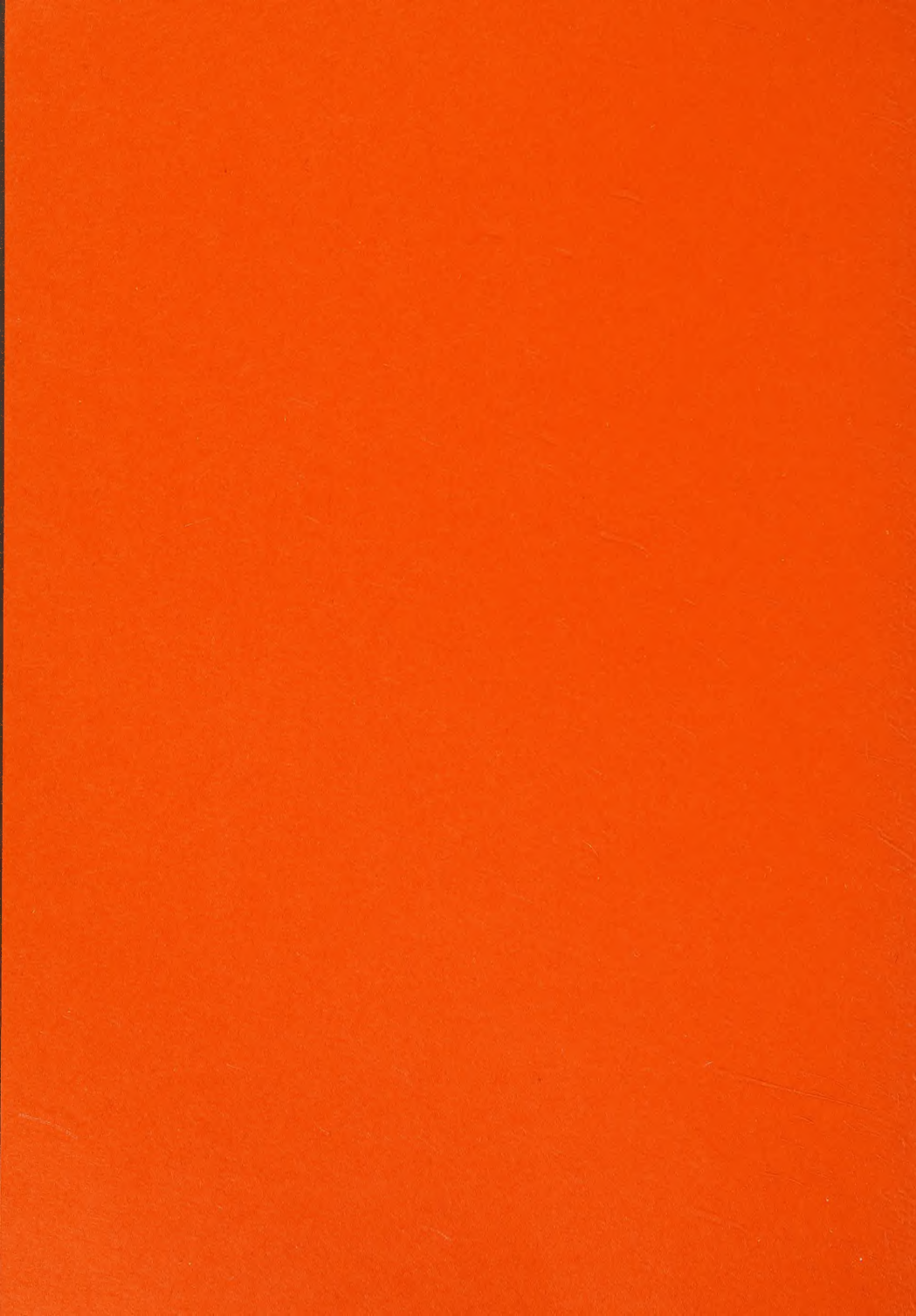


**DIE WIRKUNG VON N₆O-METHYLBENZYL-ADENOSIN
(METRIFUDIL) AUF DIE MYOKARDDURCHBLUTUNG
SOWIE DEN SAUERSTOFFVERBRAUCH UND DIE
KOHLENDIOXYDPRODUKTION DES MENSCHLICHEN
HERZENS**

Detlef Hammerschmidt

1977





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Deutschen Herzzentrum München des Freistaates Bayern
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
Direktor : Prof. Dr. med W. Rudolph

DIE WIRKUNG VON N₆O-METHYLBENZYL-ADENOSIN (METRIFUDIL)
AUF DIE MYOKARDDURCHBLUTUNG SOWIE DEN SAUERSTOFFVERBRAUCH
UND DIE KOHLENDIOXYDPRODUKTION DES MENSCHLICHEN HERZEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Detlef Hammerschmidt

aus

Witten

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med W. Rudolph

Mitberichterstatter: Dr. med Joachim Jehle

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.2.1977



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. METHODIK	3
I. Untersuchungsgut	3
II. Dosierung und Applikation	3
III. Blutgewinnung	3
IV. Untersuchungsmethoden	4
Myokarddurchblutung	4
Sauerstoff- und Kohlendioxidbestimmung	7
Druck und Frequenz	8
V. Definition und Berechnung	8
VI. Statistische Auswertung	9
C. ERGEBNISSE	10
Myokarddurchblutung	10
Sauerstoff	10
Blutdruck und Herzfrequenz	15
Kohlendioxid	17
D. DISKUSSION	20
E. ZUSAMMENFASSUNG	33
LITERATURVERZEICHNIS	I-VII

A. EINLEITUNG

Die koronare Herzerkrankung ist durch die stenosierende Koronarsklerose gekennzeichnet. Diese morphologische Veränderung kann zu einem Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot führen. Ziel der Behandlung ist es daher, dieses Mißverhältnis zu beseitigen, d. h. das Sauerstoffangebot im poststenotischen Myokardbezirk zu erhöhen.

Für eine konservative Therapie sind jedoch nur solche Pharmaka geeignet, die ihre Wirkungen an den Koronargefäßen entfalten ohne daß der Sauerstoffverbrauch erhöht wird und ohne daß der Gesamtkreislauf ungünstig beeinflusst wird. (60,64,65,66).

Besonders wird die therapeutische Breite eines Koronardilatators, also eines Mittels, das als Hauptwirkung eine spezifische Beeinflussung des haemodynamischen Gefäßwiderstandes der Koronarstrombahn aufweist (31), durch das Ausmaß einer gleichzeitig mit der Koronarerweiterung auftretenden Steigerung der Herzfrequenz und Blutdrucksenkung bestimmt. Blutdrucksenkende Effekte, wie sie in mehr oder weniger starkem Maße die bisher bekannten Koronarmittel aufweisen, schließen die Anwendung solcher Präparate z. B. beim Herzinfarkt aus (61,62,65). Bei diesen Zuständen kann es durch die Blutdrucksenkung sogar zu paradoxen d. h. zu durchblutungsvermindernden Wirkungen auf die Koronargefäße kommen.

Ziel bei der Entwicklung neuer Koronardilatatoren muß es daher sein, Präparate herzustellen, die bei Fehlen sonstiger Nebenwirkungen ein günstiges Verhältnis

zwischen koronardilatierender und blutdrucksenkender Dosis aufweisen.

Als ein Mittel, das diese Kriterien erfüllen soll, steht das N⁶-o-Methylbenzylderivat des Adenosin (Metrifudil) zur Verfügung. Tierexperimentelle Untersuchungen von Dietmann nämlich haben neben einer hohen Koronarspezifität ergeben, daß auf Grund der Verlaufsanalyse der arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenz die angestrebte Durchblutungszunahme erreicht wird. Auch beim Menschen wurde sowohl nach enteraler (28) wie auch nach i.v. Gabe von Metrifudil (30) aus der deutlichen Abnahme der arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenz auf einen hohen Anstieg der Myokarddurchblutung geschlossen.

Dagegen liegen bisher weder direkte Messungen der Myokarddurchblutung noch Werte über das Verhalten des myokardialen Sauerstoffverbrauches nach Metrifudilapplikation vor.

Da die mit der Myokarddurchblutung verbundene Sauerstoffzufuhr und der Sauerstoffverbrauch des Herzens im Mittelpunkt aller pharmakodynamischen Betrachtungen bei der Therapie von Durchblutungsstörungen des Herzmuskels stehen, ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit die Myokarddurchblutung, den myokardialen Sauerstoffverbrauch und die Kohlendioxidproduktion beim Menschen nach Metrifudilgabe zu untersuchen. Ferner galt besonderes Interesse der Frage, ob es im Zusammenhang mit einer Koronardilatation auch zu einer peripheren Gefäßerweiterung kommt. Zu diesem Zweck wurde Herzfrequenz sowie systolischer und diastolischer Druck zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen.

B. M E T H O D I K

I. UNTERSUCHUNGSGUT

Die Untersuchungen wurden während diagnostischer Herzkatheterisationen an insgesamt 15 Patienten ohne koronare Herzerkrankung durchgeführt. Um unphysiologische Einflüsse auf die Herzmuskelmechanik auszuschalten, erhielten die Patienten weder vor noch während der Untersuchung Beruhigungsmittel oder Narkotika. Lediglich der Eingriff wurde unter Lokalanaesthesie durchgeführt.

Die Nahrungskarenz der Patienten betrug vor der Herzkatheterisierung mindestens 12 Stunden, sodaß eine weitgehend konstante Stoffwechsellage angenommen werden konnte.

II. DOSIERUNG UND APPLIKATION

Die Verabreichung erfolgte in Form einer i.v. Infusion von 0,1 mg/kg Metrifugil innerhalb von fünf Minuten. Bei einem Patienten wurde das Pharmakon in der Dosis 0,001 mg/kg direkt in die linke und rechte Koronararterie injiziert.

III. BLUTGEWINNUNG

Bei den in zwei Gruppen eingeteilten Patienten wurde vor sowie im Zeitraum 5 bis 8 Minuten nach intravenöser Infusion von 0,1 mg/kg Metrifudil gleichzeitig aus der Arteria femoralis und dem Sinus coronarius Blut entnommen und die Konzentration von Sauerstoff und Kohlendioxid bestimmt. Bei Gruppe I liegen noch zusätzlich Blutgasbestimmungen im Meßzeitraum 15 - 18 Minuten nach Infusionsbeginn vor. Simultan wurde der systolische Druck und die Herzfrequenz bei allen

Patienten gemessen. Der diastolische Druck wurde in Gruppe I, der enddiastolische Druck nur in Gruppe II registriert.

IV. UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Myokarddurchblutung

Die Messung der Myokarddurchblutung wurde unter Verwendung der $^{133}\text{Xenon}$ -Auswaschmethode durchgeführt (13,15,46,47).

Die Patienten wurden auf Grund der unterschiedlichen Registrierverfahren und des Ortes der Tracerinjektion in zwei Gruppen eingeteilt:

Gruppe I : 11 Patienten

Tracerinjektion in die linke Koronararterie
extrakorporale Messung

Messungen nach 0 , 5-8, 15 - 18 Minuten.

Gruppe II: 4 Patienten

Tracerinjektion in den linken Ventrikel
intrakorporale Messung

Messungen nach 0 und 5 - 8 Minuten.

Bei Gruppe I werden 200 Mikrocurie $^{133}\text{Xenon}$ in physiologischer Kochsalzlösung über einen Katheter direkt in die linke Koronararterie injiziert. Bei Gruppe II dagegen wird bei Tracerinjektion in den linken Ventrikel die wesentliche höhere Xenonmenge von 700 Mikrocurie benötigt, um für eine sinnvolle Auswertung hinreichend hohe Aktivitäten aus dem Koronarsinus gewinnen zu können.

Da die Diffusion des inerten Gases ausreichend schnell erfolgt, stellt sich zwischen Myokard (C_i) und koronarvenösem Blut (C_v) schnell ein Konzentrationsgleichgewicht ein.

$$C_i = C_v \quad (1)$$

Nach dem FICK'schen Prinzip ergibt sich die pro Zeiteinheit vom Myokard aufgenommene Isotropenmenge:

$$\frac{dQ_i}{dt} = MD (C_a - C_v) \quad (2)$$

(1) eingesetzt in (2) ergibt

$$\frac{dQ_i}{dt} = MD (C_a - \frac{C_i}{\lambda}) \quad (3)$$

Wobei C_a die arterielle Isotropenkonzentration darstellt und λ den Verteilungskoeffizienten zwischen Blut und Gewebe ($\lambda = 0,72$). MD steht hier für Myokarddurchblutung. Die Isotopen werden sehr schnell durch die Lungen eliminiert, sodaß nach einmaliger Injektion die arterielle Konzentration gleich Null gesetzt werden kann ($C_a = 0$).

$$\begin{aligned} \frac{dQ_i}{dt} &= -MD \frac{C_i}{\lambda} \\ \text{oder} \quad \frac{dQ_i}{dt} &= - \frac{Q_i \cdot MD}{\lambda \cdot V_i} \end{aligned} \quad (4)$$

Die Gleichung (4) wird nach Integration über die Zeit t mit den Anfangsbedingungen ($C_i(0)$) zur Zeit t_0 gelöst:

$$Q_i(t) = Q_i(0) \cdot e^{-kt} \quad (5)$$

wobei die Clearancekonstante k eingeführt wurde:

$$k = \frac{MD}{\lambda \cdot V_i} \quad (6)$$

Zur Lösung der Gleichung (5) wird für t der Wert $T_{1/2}$ bestimmt, d.h. die Zeit, in der Quotient $Q_i(t) / Q_i(0)$ auf die Hälfte seines numerischen Wertes absinkt.

durch Logarithmierung erhält man

$$\ln 1/2 = -k \cdot T_{1/2}$$

oder

$$k = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} \quad (7)$$

Durch Einsetzen von k in die Gleichung (6) kann nach MD aufgelöst werden:

$$MD = \frac{\ln 2 \cdot V_1 \cdot \lambda}{T_{1/2}} \quad (8)$$

Da das absolute Herzgewicht nicht zu bestimmen ist, wird die Myokarddurchblutung auf 100 g Herzgewebe/min bezogen:

$$MD = \frac{\ln 2 \cdot \lambda \cdot 100}{T_{1/2} \cdot p} \quad (9)$$

Dabei ist p die Dichte des Myokards ($p = 1,05$), die umgekehrt proportional dem Volumen der aufgenommenen Isotopenmenge V_1 ist.

Aus dieser Formel (9) kann durch die Messung der Radioaktivitätsabnahme im Herzen die Myokarddurchblutung bestimmt werden:

$$MD = \frac{0,693 \cdot 0,72 \cdot 100}{1,05 \cdot T_{1/2}} \text{ (ml/100g.min.)}$$

Der Wert $T_{1/2}$ wurde bei den Untersuchungen nach zwei verschiedenen Verfahren gemessen:

- a) Die extrakorporale (praekordiale) Messung.
Der Patient liegt in linker Schräglage. Dabei wird ein kollimiertes Szintillationszählrohr direkt auf der Brustwand über der Herzspitze,

die zweite Meßsonde wird parallel daneben im 4. ICR parasternal aufgesetzt und so die Clearancekurve der Isotopen registriert.

b) Die intrakorporale Messung.

Nach Aufsättigung des Herzmuskels, d.h. mit Beginn der Auswaschung wurde fortlaufend Blut in Mengen von 2,5 ccm über die Dauer von 3 Minuten aus dem Sinus coronarius entnommen. Die Blutproben wurden luftfrei und ohne Gasentweichung in Kuvetten eingebracht und in einer Zählkammer auf ihre Radioaktivität untersucht. Die erste Blutprobe wurde verworfen, da sie nur die im Katheter befindliche Clearanceflüssigkeit enthält. Die Radioaktivität der anderen Proben wurde in Zählkammern in Impulsen pro Minute registriert.

Nach Abzug des Leerwertes wurden die Daten auf halblogarithmisches Papier übertragen. Die Steigung der Geraden, die durch die eingetragenen Meßpunkte verläuft, stellt $T_{1/2}$ dar und wird in die obige Gleichung eingesetzt.

Sauerstoff- und Kohlendioxidbestimmung

Die Analysen auf Sauerstoff und Kohlendioxid erfolgten nach der Methode von van SLYKE und NEILL (56). Nach Haemolyse des Blutes werden Sauerstoff und Kohlendioxid durch Kaliumferricyanid und Milchsäure ausgetrieben. Die Gase werden in einer evakuierten Kammer freigesetzt und die entsprechenden Gasdrucke bei konstanter Temperatur manometrisch gemessen. Durch Zugabe von Natronlauge absorbiert man Kohlendioxid, während Sauerstoff durch Anthrachinon- β -sulfonat-Natriumdithionit-Lösung gebunden wird. Aus den einzelnen Druckdifferenzen erhält man die Gasdrucke

für Sauerstoff und Kohlendioxid, die anschließend in Vol % umgerechnet werden. Um durch Schaumbildung eine Verfälschung der Resultate zu verhindern, wird dem Gemisch in der Extraktionskammer eine geringe Menge Octylalkohol zugesetzt. Für die Bestimmung von Sauerstoff wird eine mittlere Fehlergrenze von 0,8%, für Kohlendioxid eine von 0,25% angegeben.

Druck und Frequenz

Mittels Rechtsherzkatheterisierung wurden durch Punktion des linken Vorhofes die Drucke im linken Ventrikel gemessen. Bei einigen Patienten wurde der systolische und diastolische Druck blutig in der Arteria femoralis registriert. Die Herzfrequenz wurde aus dem während der Herzkatheterisierung mitgeschriebenen EKG bestimmt.

V. DEFINITION UND BERECHNUNG

Unter myokardialer Aufnahme oder Extraktion versteht man die Differenz zwischen arterieller und koronarvenöser Konzentration, unter Abgabe oder Freisetzung entsprechend die Differenz zwischen Koronarvenöser und arterieller Konzentration. Die prozentuale Extraktion (Proz. Extr.) einer Substanz errechnet sich aus der arterio-koronarvenösen Differenz ($V - V_k$) und der arteriellen Konzentration (A):

$$\text{Proz. Extr.} = \frac{(A - V_k) \cdot 100}{A} \%$$

Die myokardiale Sauerstoffutilisation (Util.) ist das Produkt aus arterio-Koronarvenöser Sauerstoffdifferenz und Myokarddurchblutung (MD).

$$\text{Util.} = \frac{(A - V_k) \cdot MD}{100} \quad (\text{ml/100 g} \cdot \text{min})$$

Die Kohlendioxidproduktion (Prod.) ist das Produkt aus koronarvenös-arterieller Kohlendioxiddifferenz und MD.

$$\text{Prod.} = \frac{(V-A_k) \cdot \text{MD}}{100} \quad (\text{ml}/100 \text{ g} \cdot \text{min})$$

Der respiratorische Quotient (RQ) ergibt sich aus Dem Quotienten der Kohlendioxidabgabe und der Sauerstoffaufnahme:

$$\text{RQ} = \frac{(V_k - A)_{\text{CO}_2}}{(A - V_k)_{\text{O}_2}}$$

VI. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Bei der statistischen Auswertung wurden die Mittelwerte und deren mittlere Fehler berechnet.

Zum Vergleich zweier Mittelwerte wurde der t-Test herangezogen; als Signifikanzschränke wurde eine Wahrscheinlichkeit von 95% ($\alpha = 0,05$) und 99% ($\alpha = 0,01$) angenommen. Dabei wurde ein signifikanter Unterschied zweier Mittelwerte mit + bei 95% und ++ bei 99% Wahrscheinlichkeit in der Legende der Abbildung aufgeführt.

C. E R G E B N I S S E

Myokarddurchblutung

Die Myokarddurchblutung, die zu Untersuchungsbeginn nach extrakorporaler Messung bei 80 ml/100 g min (Gruppe I) und nach intrakorporaler Messung bei 69,5 ml/100 g min (Gruppe II) liegt, zeigt in beiden Gruppen nach fünfminütiger kontinuierlicher intravenöser Infusion von Metrifudil einen beträchtlichen Anstieg. In der 5. - 8. Minute werden in Gruppe I 183 ml/100 g min und in Gruppe II 122 ml/100 g min gemessen. Das entspricht einer Myokarddurchblutungssteigerung von 149 % bzw. 83 %. Am Ende der Beobachtungszeit nimmt die Myokarddurchblutung wieder ab, beträgt aber immer noch 132 ml/100 g min und liegt hiermit um 79 % über dem Ausgangswert.

Sauerstoff

Der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes zeigt in beiden Patientengruppen nach i.v. Gabe von Metrifugil keine sicheren Veränderungen.

Im koronarvenösen Blut dagegen mißt man nach parenteraler Metrifudilverabreichung einen deutlichen Anstieg der Sauerstoffkonzentration.

Dieses Verhalten spiegelt sich in der arterio-coronarvenösen Sauerstoffdifferenz wider, die nach Metrifudilinfusion eine ausgeprägte Abnahme aufweist. Bei einem Ausgangswert, der in Gruppe I 12,4 Vol% und in Gruppe II 12,7 Vol% beträgt, findet sich nach intravenöser Verabreichung von 0,1 mg/kg Metrifudil zum Zeitpunkt der ersten Messung nach Infusionsbeginn durchschnittlich eine Erniedrigung in beiden Gruppen um 7,4 Vol%. Im

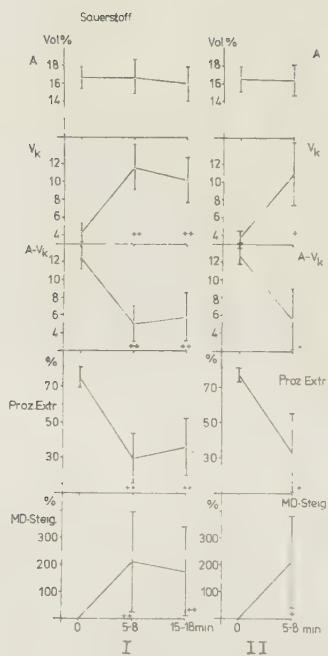


Abb. 2

weiteren Verlauf der Untersuchungen steigt die myokardiale Extraktion wieder um 0,8 Vol% geringfügig an.

In entsprechender Weise geht die prozentuale Sauerstoffextraktion bei Anfangswerten von 75% in der ersten und 76,9% in der zweiten Gruppe auf Werte von 29,7% bzw. 33,4% zurück.

Der Sauerstoffverbrauch des Herzens erfährt nach fünfminütiger Metrifudilinfusion eine leichte Abnahme von 9,8 ml/100g min auf 8,7 ml/100g min in der ersten und von 8,7 ml/100g min auf 6,8 ml/100g min in der zweiten Gruppe. Nach 15 - 18 Minuten allerdings wird gegenüber dem Ausgangswert ein signifikanter Abfall der myokardialen Sauerstoffutilisation verzeichnet ($p < 0,01$). Zu diesem Zeitpunkt sinkt der myokardiale Sauerstoffverbrauch auf 6,9 ml/100g min ab; das bedeutet eine Abnahme gegenüber dem Ruhewert um 29,5%.

Die errechnete MD-Steigerung erreicht in beiden Gruppen sehr hohe Werte. Nach Metrifudilinfusion ergibt sich in Gruppe I eine Steigerung um 210,4% und in Gruppe II eine um 211,2%. Bei Untersuchungsende errechnet sich ein Wert von 173%.

Abb. 2: Arterielle und koronarvenöse O_2 -Konzentration, arterio-koronarvenöse Sauerstoffdifferenz, prozentuale Sauerstoffextraktion und errechnete MD-Steigerung vor und nach fünfminütiger i.v. Infusion von 0,1 mg/kg Metrifudil bei Gruppe I und II (Mittelwert $\pm s$).

Bei nahezu konstantem arteriellen Sauerstoffgehalt findet sich in beiden Gruppen eine deutliche Zunahme der koronarvenösen Sauerstoffkonzentration mit entsprechender Abnahme der AVD und der prozentualen Sauerstoffextraktion, sowie eine beträchtliche Steigerung der errechneten MD.

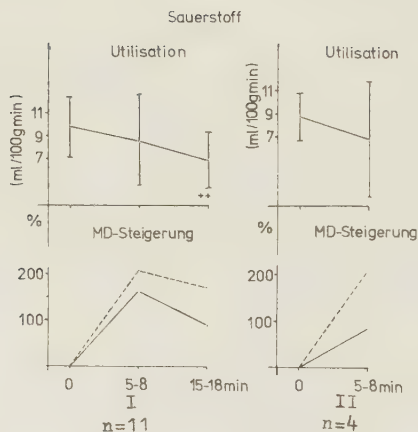


Abb. 3: Sauerstoffverbrauch des Herzens unter dem Einfluß von 0,1 mg/kg Metrifudil in beiden Gruppen, sowie Vergleich zwischen direkt gemessener und errechneter MD-Steigerung (Mittelwert $\pm$ s).

Der myokardiale Sauerstoffverbrauch zeigt nur in Gruppe I gegen Ende der Untersuchungen eine deutliche Verminderung.

Die errechnete MD liegt in beiden Gruppen deutlich über der gemessenen.

Blutdruck und Herzfrequenz

Systolischer und diastolischer Druck erfahren nach Metrifudilinfusion eine deutliche Verminderung. Der systolische Druck sinkt in Gruppe I von 122 mmHg auf 109 mmHg und in Gruppe II von 131 mmHg auf 112 mmHg durchschnittlich ab. Am Ende der Untersuchungen kommt es zu einem leichten Wiederanstieg um 3 mmHg.

Die Verminderung des diastolischen Druckes ist ebenfalls beträchtlich ($p < 0,01$ sowohl nach 5-8 min als auch nach 15-18 min). Er nimmt bei einem Ruhewert von 68 mmHg nach i.v. Metrifudilinfusion um 10 mmHg ab und steigt auch am Ende der Meßperiode im wesentlichen nicht wieder an.

In Gruppe II liegen Messungen des enddiastolischen Druckes des linken Ventrikels vor. Im Durchschnitt werden keine Veränderungen nach Metrifudilapplikation beobachtet.

Der Frequenzanstieg ist nur in Gruppe I bei Infusionsende von Metrifudil statistisch gesichert ($p < 0,05$). Zu diesem Zeitpunkt wird eine Erhöhung der Pulsfrequenz um 13 S/min registriert, während es in Gruppe II nur zu einer Frequenzzunahme von 5,5 S/min kommt. Nach 15 - 18 Minuten liegt die Herzfrequenz mit 3,5 S/min nur wenig über dem Ausgangswert.

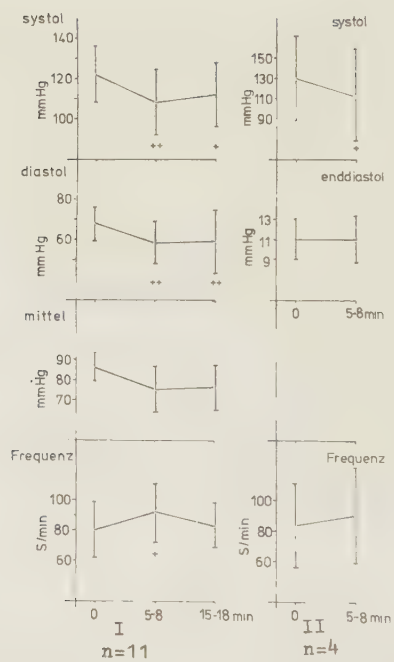


Abb. 4

Kohlendioxid

Der Verlauf der arteriellen myokardialen Kohlendioxidkonzentration läßt keine sichere Beeinflussung durch Metrifudil erkennen.

Dagegen erfährt der koronarvenöse Kohlendioxidgehalt unter der Einwirkung des Pharmakons in beiden Gruppen eine deutliche Erniedrigung, die noch am Ende der Untersuchungen im wesentlichen anhält. Daraus resultiert in beiden Untersuchungsgruppen eine signifikante Abnahme der koronarvenös-arteriellen Kohlendioxiddifferenz, die nach Metrifudilgabe in Gruppe I 6,8 Vol% und in Gruppe II 6,5 Vol% beträgt. Nach 15 - 18 Minuten wird noch eine Verminderung der coronarvenös-arteriellen Kohlendioxiddifferenz gegenüber dem Ausgangswert um 5,3 Vol% verzeichnet.

Die myokardiale Kohlendioxidproduktion weist nach Metrifudilinfusion in beiden Gruppen eine Abnahmetendenz auf. Zwischen der 15. und 18. Minute des Untersuchungsverlaufes dagegen wird ein signifikanter Abfall der Kohlendioxidproduktion des Herzens festgestellt ($p < 0,05$). In diesem Zeitraum sinkt die myokardiale Kohlendioxidproduktion auf 6,7 ml/100g min bei einem Wert vor Metrifudilgabe von 8,6 ml/100g min. Das entspricht einer Erniedrigung um 22%.

Abb. 4: Einfluß von 0,1 ml/kg Metrifudil auf Druck und Herzfrequenz in Gruppe I und II (Mittelwert $\pm$ s).

Diastolischer und systolischer Druck fallen deutlich ab. Der enddiastolische Druck im linken Ventrikel zeigt keine Veränderung.

Die Herzfrequenz läßt nur nach 5 - 8 Minuten in Gruppe I einen deutlichen Anstieg erkennen.

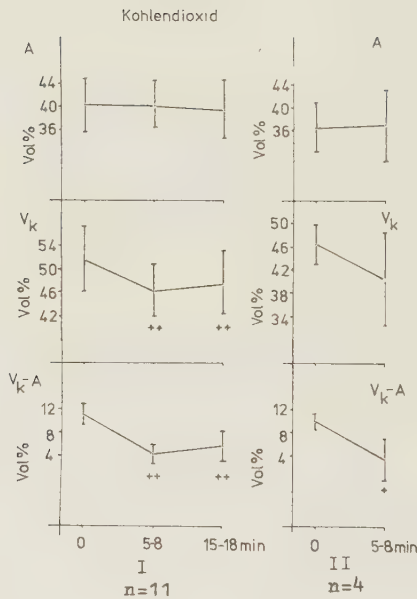


Abb. 5: Arterielle und koronarvenöse CO₂-Konzentration sowie koronarvenös-arterielle CO₂-Differenz vor und nach fünfminütiger i.v. Infusion von 0,1 mg/kg Metrifudil bei Gruppe I und II (Mittelwert $\pm$ s). Bei nahezu konstantem arteriellen CO₂-Gehalt findet sich in beiden Gruppen ein deutlicher Abfall der koronarvenösen CO₂-Konzentration sowie der koronarvenös-arteriellen CO₂-Differenz.

Der myokardiale respiratorische Quotient zeigt im Verlauf der Untersuchungen nach Metrifudilgabe in Gruppe I eine leichte Anstiegstendenz von 0,89 auf 1,01. Dieser Wert wird im wesentlichen auch am Ende der Untersuchungen beibehalten. In Gruppe II wird dagegen ein Abfall des myokardialen respiratorischen Quotienten von 0,78 auf 0,51 beobachtet.

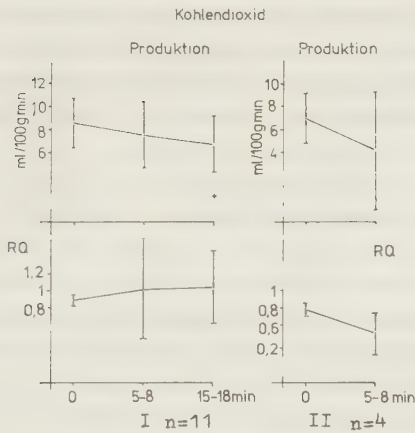


Abb. 6: Kohlendioxidproduktion des Herzen sowie myokardialer RQ unter dem Einfluß von 0,1 mg/kg Metrifudil in Gruppe I und II (Mittelwert $\pm s$).

Die Kohlendioxidproduktion erfährt nur in Gruppe I gegen Ende der Untersuchungen eine deutliche Abnahme. Der myokardiale RQ zeigt in Gruppe I eine Anstiegstendenz, in Gruppe II dagegen eine Abfalltendenz.

D. D I S K U S S I O N

Aus den vorliegenden Untersuchungen geht hervor, daß Metrifudil in einer Dosierung von 0,1 mg/kg über fünf Minuten infundiert zu einer starken Steigerung der Myokarddurchblutung bei koronargesunden Patienten führt.

Gleichzeitig kommt es zu einem deutlichen Anstieg des koronarvenösen Sauerstoffgehaltes bei gleichbleibendem Sauerstoffangebot und somit zu einer signifikanten Verminderung der arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenz. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch weist gegen Ende der Untersuchungszeit einen deutlichen Abfall auf.

Der arterielle systolische und diastolische Blutdruck nimmt bei gleichzeitigem Anstieg der Herzfrequenz beträchtlich ab.

Die venöse Kohlendioxidkonzentration sinkt ebenfalls deutlich ab, während die arterielle Kohlendioxidkonzentration im wesentlichen gleich bleibt.

Die Kohlendioxidproduktion erfährt gegen Ende der Meßperiode eine deutliche Verminderung.

Der respiratorische Quotient weist eine geringe Anstiegstendenz auf.

Am Menschen sowie im Tierexperiment liegen bisher nach par-enteraler Metrifudilverabreichung weder vergleichbare Myokarddurchblutungsmessungen mit Hilfe ¹³³Xenon-Auswaschtechnik vor, noch finden sich Werte über das Verhalten des myokardialen Sauerstoffverbrauches und der Kohlendioxidproduktion.

Die nach ¹³³Xenon-Injektion durch präekordiale Zählung ermittelten Myokarddurchblutungswerte liegen zu Beginn der Untersuchungen durchschnittlich bei 80 ml/100 g min.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere Autoren: B a l t a x e findet bei 17 Patienten ohne koronare Herzerkrankung im Versorgungsgebiet der linken Koronararterie eine Durchblutung von 77,3 ml/100 g min (4), M a y e r eine mittlere Myokarddurchblutung von 75,7 ml/100 g min bei 75 Messungen (39). H a e r t e l u.a. stellen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung keine Unterschiede zu den an Koronarge-sunden beobachteten Myokarddurchblutungswerten fest (39,50,24).

Auch die vorliegenden intrakorporalen Messungen nach Tracerinjektion direkt in den linken Ventrikel, stimmen trotz geringer Patientenzahl sehr gut mit den in der Literatur gefunden Werten der Myokarddurchblutung überein (39).

Bei den hier untersuchten Patienten liegen keine intrakorporalen Messungen der Myokarddurchblutung nach ¹³³Xe-non-Injektion in die linke oder rechte Koronararterie vor. Aus anderen Arbeiten geht hervor, daß die intrakorporal ermittelten Myokarddurchblutungswerte meist höher liegen als die nach praekordialer Zählung gefundenen Ergebnisse (39,50,40). Dies kann als Hinweis auf das Bestehen von geringer durchbluteten, sogenannten langsamen Kompartimenten gedeutet werden, während die intrakorporale Messung mehr die mittlere Durchblutung schneller Kompartimente widerspiegelt (39,50).

In vorliegenden Untersuchungen wird nur an einem Patienten mittels praekordialer Aktivitätsmessung das Versorgungsgebiet von linker und rechter Koronararterie selektiv erfaßt. Danach ergibt sich nach Isotopeninjektion in die rechte Koronararterie eine niedrigere Myokarddurchblutung als nach Indikatorgabe in die linke Koronararterie.

P i t t erklärt die niedrigere Myokarddurchblutung im Versorgungsgebiet der rechten Koronararterie durch die geringere Arbeitsleistung des rechten Ventrikels im

Vergleich zum linken Ventrikel. Die Durchblutung der rechten Koronararterie ist umso niedriger, je kleiner der Anteil an der Versorgung des linken Ventrikels ist (44).

Nach fünfminütiger intravenöser Infusion von 0,1 mg/kg Metrifudil wird nach extrakorporaler Messung im Versorgungsgebiet der linken Koronararterie und nach intrakorporaler Messung nach Tracerinjektion in den linken Ventrikel eine Steigerung der Myokarddurchblutung von 18 - 320 % erzielt. Im Durchschnitt konnte eine Steigerung von 148 bzw. 83 % ermittelt werden. Da alle intrakorporal gemessenen Patienten schwere Herzfehler aufweisen und nur 4 Patienten ausgewertet werden können, dürften dies die Gründe für eine niedrigere Myokarddurchblutung sein. Wahrscheinlich läßt eine veränderte Hämodynamik aufgrund von Herzfehlern die Myokarddurchblutung nach Metrifudilgabe nicht höher ansteigen. Besonders bei der extrakorporalen Messung ergibt sich nach Metrifudilinfusion, wie auch bei hohen Blutflußraten festgestellt werden konnte, für die Auswertung eine kürzere Zeit des verwertbar angenommenen monoexponentialen Abfalls der halblogarithmischen Auswaschkurve (39). Bei hohen Myokarddurchblutungen nämlich können die langsamen Kompartimente kaum Xenon 133 aufnehmen, sodaß sich die beobachtete Myokarddurchblutungssteigerung noch mehr auf die schnellen Kompartimente beschränkt, während sie in den Regionen mit Verminderter Perfusion wesentlich schwächer ausgeprägt ist (24,39).

Das Ausmaß der Myokarddurchblutungssteigerungen unterliegt bei den einzelnen Patienten starken Schwankungen. Die Ursache dafür dürfte eine mehr oder weniger deutliche sympathikotone Kreislaufreaktion aufgrund der Versuchsbedingungen sein, zumal die Patienten nicht sediert sind. Die Myokarddurchblutung ist bei einigen Patienten zu Untersuchungsbeginn schon derartig erhöht, daß eine zusätzliche

Steigerung durch Metrifudil nur mehr im beschränkten Umfang möglich ist (22,54,55).

Bei einem Patienten mit geringer Mitralinsuffizienz zeigt sich diese Aktivierung des sympathiko-adrenergen Systems besonders deutlich. Nach Metrifudilgabe nämlich kommt es bei ihm nur zu einer Myokarddurchblutungszunahme von 18 %. Bei Untersuchungsbeginn schon wird hier eine erhöhte Ruhedurchblutung, verbunden mit einer Tachykardie von 115 S/Min und einem überdurchschnittlichen myokardialen Sauerstoffverbrauch, verzeichnet.

Nach 15-18 Minuten nimmt die Metrifudilwirkung wieder allmählich ab, es wird aber immer noch eine Myokarddurchblutung gemessen, die um 79 % über der Ruhedurchblutung liegt.

Eine Abhängigkeit der Myokarddurchblutung vom Alter der Patienten, sowie vom Schweregrad der Erkrankung nach i.v. Gabe von Metrifudil läßt sich wegen der geringen Patientenzahl in den vorliegenden Untersuchungen nicht feststellen. Allerdings könnte das geringe Ansprechen eines Patienten mit schwerer Aorteninsuffizienz auf das Pharmakon teilweise durch eine pathologisch veränderte Haemodynamik des linken Ventrikels bedingt sein.

Der Anstieg der Myokarddurchblutung kann auch durch ein Absinken des arteriellen Sauerstoffdruckes verursacht sein. Aus Befunden von A l l e l a u.a. geht hervor, daß schon eine relativ geringe Herabsetzung der arteriellen Sauerstoffsättigung um 4 % eine hypoxisch bedingte Koronargefäßerweiterung hervorruft und somit eine Mehrdurchblutung bewirkt (1,2,9,10,17,23,35,37).

Der arterielle Sauerstoffgehalt erfährt in den vorliegenden Untersuchungen nach i.v. Infusion von Metrifudil im wesentlichen keine Veränderung. Weder im Tierversuch noch nach oraler Applikation wird

eine Beeinflussung von Metrifudil beobachtet (14,20).

Im koronarvenösen Blut dagegen kommt es nach Metrifudilinfusion zu einer deutlichen Zunahme des Sauerstoffgehaltes und damit zu einem starken Abfall der arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenz. Gegen Ende der Untersuchungsperiode ist wegen der langsam schwächer werdenden Wirkung von Metrifudil ein leichter Anstieg bzw. ein Absinken zu beobachten.

Andere Untersuchungen nach Infusion und nach oraler Applikation von Metrifudil ergeben dosisabhängige Zunahmen der koronarvenösen Sauerstoffkonzentration (28,30. Nach peroraler Gabe wird das Maximum je nach Dosierung erst nach 60 bzw. 150 Minuten erreicht; auch ist der Anstieg durchschnittlich niedriger als nach i.v. Infusion, weil sich ein langsames und weniger konzentriertes Anfluten des Pharmakons am Wirkungsort erwarten läßt.

Im Tierexperiment findet **D i e t m a n n** an wachen Hunden nach einer Metrifudildosis von 0,13 mg/kg i.v. einen Anstieg der koronarvenösen Sauerstoffkonzentration von 6 Vol%, während in den vorliegenden Untersuchungen eine Zunahme von 7,8 Vol% zu beobachten ist (14). Wird die im Tierexperiment fast doppelt so lange Infusionsdauer bei fast gleicher Dosierung berücksichtigt, so ist der Schluß gerechtfertigt, daß der im Tierversuch und beim Menschen erzielte Anstieg der koronarvenösen Sauerstoffkonzentration etwa die gleiche Größenordnung erreicht.

Aus der deutlichen Zunahme der koronarvenösen Sauerstoffkonzentration und dem starken Abfall der arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenz bei unveränderter arterieller Sauerstoffsättigung müßte auf eine klare Steigerung der errechneten Myokarddurchblutung geschlossen werden (8,11,36,49,51,53).

Die aus der arterio-koronarvenösen Sauerstoffdifferenz hervorgehende Myokarddurchblutung erreicht nach Metrifudilinfusion in den vorliegenden Untersuchungen eine Steigerung von 210 %.

K a f k a beschreibt eine deutliche Dosisabhängigkeit ohne lineare Beziehung zwischen Erhöhung der Dosis und Zunahme der myokardialen Durchblutung (30).

Auch aus Untersuchungen von H u p p e r t z nach oraler Metrifudilgabe geht eine dosisabhängige Myokarddurchblutungssteigerung hervor (28).

Die errechnete Myokarddurchblutung liegt nach Infusion von Metrifudil um 61 % und am Ende der Meßperiode sogar um 93 % über der nach der Xenon-Methode gemessenen Myokarddurchblutung.

Dieser Unterschied erklärt sich einmal daraus, daß die nach der Auswaschmethode erhaltenen Myokarddurchblutungs-werte den mittleren Koronarfluß der drei Minuten dauern-den Meßperiode aufzeigen. Deshalb können kurzfristige Änderungen nicht erfaßt werden (47,51).

Ein weiterer Grund dafür, daß die Werte der direkten Mes-sung nicht das Ausmaß der errechneten Myokarddurchblutung erreichen, dürfte der Abfall des myokardialen Sauerstoff-verbrauches sein. Bei Erniedrigung der myokardialen Sau-erststoffutilisation liegen die Werte der errechneten Myo-karddurchblutung über denen der gemessenen.

In den vorliegenden Untersuchungen erfährt die Sauerstoff-utilisation nach Metrifudilgabe zuerst eine geringe und am Ende der Beobachtungszeit sogar eine deutliche Abnahme.

Weder im Tierversuch noch nach oraler Metrifudilapplika-tion liegen Vergleichswerte des myokardialen Sauerstoff-verbrauches vor.

H a e r t e l verzeichnet nach intrakoronarer Metrifudilinjektion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung keine wesentlichen Veränderungen des myokardialen Sauerstoffverbrauches(24).

Der myokardiale Sauerstoffverbrauch ist im wesentlichen abhängig von myokardialer Wandspannung, Kontraktilität und Herzfrequenz(57).

Bei den hier untersuchten Patienten werden weder myokardiale Wandspannung noch Kontraktilität gemessen.

Messungen des enddiastolischen Druckes liegen nur bei vier Patienten vor und nach Metrifudilgabe vor. Durchschnittlich kommt es zu keinen Veränderungen. Bei der Betrachtung der Einzelwerte wird deutlich, daß bei einem Patienten vielleicht wegen diagnostisch festgestellter schwerer Aorteninsuffizienz der enddiastolische Druck nach Metrifudilinfusion um 10 mmHg ansteigt und dadurch den Mittelwert entsprechend beeinflußt. Bei den übrigen drei Patienten nimmt der enddiastolisch, linksventrikuläre Druck ab, woraus man auf eine Verminderung des enddiastolischen Volumens schließen könnte. Dieser Abfall führt zu einer Verkleinerung des Herzens und nach dem L a P l a c e 'schen Gesetz zu einer Abnahme der Wandspannung(33). Ein Absinken der intramyokardialen Spannung hat eine Verminderung des myokardialen Sauerstoffverbrauches zur Folge (42,57).

Wie weit dieser Zusammenhang in den vorliegenden Untersuchungen für die Reduktion der Sauerstoffutilisation verantwortlich gemacht werden kann, ist aus den zur Verfügung stehenden Ergebnissen wegen der geringen Patientenzahl nicht deutlich erkennbar. Außerdem liegen keine Messungen des enddiastolischen Druckes am Ende der Untersuchungszeit vor, in der die myokardiale Sauerstoff-

utilisation signifikant abnimmt. Insgesamt dürfte aber eine Verminderung des enddiastolischen Volumens anzunehmen sein, weil es nach Metrifudilgabe zu einer deutlichen peripheren Widerstandserniedrigung und der damit verbundenen Druckabnahme kommt. Daraus folgt eine reduzierte intramyokardiale Spannungsentwicklung und ein verminderter Rückfluß zum Herzen.

Schumann und Kutschka finden bei der mit dem Mechanokardiogramm durchgeführten Kreislaufanalyse an herzgesunden Probanden während der Infusion von 0,1 mg/kg Metrifudil eine Zunahme der Größe Druckanstieg pro Zeiteinheit um 80 %, die als gewisser Hinweis auf die Kontraktilität des linken Ventrikels angesehen werden kann (52). Dieser Kontraktilitätsanstieg muß als Folge einer reflektorischen Aktivierung des Sympathikus und nicht als direkter Metrifudileffekt gedeutet werden.

Die Herzfrequenz als weiterer wichtiger Parameter des myokardialen Sauerstoffverbrauches steigt nach Metrifudilinfusionen um 13 S/min an. Das Maximum liegt nahezu bei allen Patienten bei Infusionsende.

Der auffallende Frequenzabfall jenes oben schon erwähnten Patienten mit leichter Mitralinsuffizienz, der zu Untersuchungsbeginn eine deutliche Aktivierung des sympathiko-adrenergen Systems aufweist, dürfte durch Nachlassen des Sympathikustonus bedingt sein.

Nach oraler Metrifudilgabe werden nur geringe, aber länger andauernde, dosisabhängige Pulsfrequenzanstiege gemessen (28).

Die Zunahme der Herzfrequenz nach oraler und intravenöser Applikation von Metrifudil kann als reflektorische Antwort auf eine periphere Vasodilatation gedeutet werden (28,30).

In den vorliegenden Untersuchungen fällt der systolische und diastolische Blutdruck signifikant ab.

Bedingt durch das schnelle Anfluten des Pharmakons nach intravenöser Infusion kommt es zu einer hohen Serumkonzentration des Blutes, die einen deutlichen Blutdruckabfall verursacht, der auch durch Frequenzanstieg nur unzureichend kompensiert werden kann.

Nach oraler Gabe dagegen ist auf Grund des verzögerten Anflutens von Metrifudil ein schwächerer Blutdruckabfall anzunehmen, der durch einen entsprechenden Anstieg der Herzfrequenz kompensiert wird (28).

Inwieweit die untersuchten Patienten wegen ihrer teilweise schweren Herzfehler in der Lage sind die auftretende periphere Vasodilatation durch einen entsprechenden Anstieg der Herzfrequenz zu kompensieren, kann aus den zur Verfügung stehenden Ergebnissen nicht beurteilt werden. Auffallend ist, daß nur bei den beiden herzgesunden Patienten unwesentliche Veränderungen und sogar eine Zunahme des systolischen und diastolischen Druckes bei überdurchschnittlichem Frequenzanstieg zu verzeichnen ist.

Auch S c h a u m a n n und K u t s c h a beobachten an gesunden Probanden nach fünfminütiger Metrifudilininfusion eine wesentlich höhere Frequenzzunahme bei geringen Druckveränderungen als in den vorliegenden Untersuchungen (52).

Somit erfahren Herzfrequenz und vermutlich auch Kontraktilität einen Anstieg, während die myokardiale Wandspannung abnimmt.

Der Abfall der myokardialen Sauerstoffutilisation wird nach Ende der Infusionszeit im wesentlichen durch den deutlichen, sauerstoffverbrauchenden reflektorischen Frequenzanstieg kompensiert, sodaß die Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauches nicht sehr ausgeprägt ist. Am Ende der Meßperiode dagegen liegt die Frequenz bei fort-dauernder Druckverminderung nur wenig über dem Ausgangswert, sodaß sich die sauerstoffeinsparende Abnahme der

myokardialen Wandspannung in einem deutlichen Abfall der myokardialen Sauerstoffutilisation ausdrückt.

Somit ist auch eine Steigerung der Myokarddurchblutung durch vermehrten Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels auszuschießen.

Da auch das arterielle Sauerstoffangebot nicht verringert wird, kann nur eine direkte Vasodilatation angenommen werden.

Das N⁶-substituierte Benzylderivat des Adenosin Metrifudil könnte ähnlich wirken wie Adenosin, durch das eine Koronardilatation und damit eine Steigerung der myokardialen Durchblutung vermittelt wird (5,6,7,22,25,34,48,49, 56, 59).

Tierexperimentelle Untersuchungen von Dietmann haben gezeigt, daß Metrifudil die gleiche Koronarwirkung wie Adenosin besitzt (14). Allerdings ist, um die maximale koronardilatierende Adenosinwirkung zu erreichen, eine im Vergleich zu Adenosin fünffache Menge Metrifudil nötig. (14).

Adenosin entsteht physiologischerweise im Herzen nach Abfall der arteriellen Sauerstoffkonzentration. Um die Gefahr einer Hypoxie zu vermeiden, werden die Adeninnukleotide bis zum Adenosin abgebaut. Die dadurch entstehende Koronardilatation führt über eine Myokarddurchblutungssteigerung zu einer vermehrten Sauerstoffzufuhr, was wiederum eine Resynthese des ATP ermöglicht (11,17,18,19,20,21, 29,41).

In der Literatur liegen über den Wirkungsmechanismus des Adenosin nur Hypothesen vor (11,31,36,43,45).

Über die Wirkungsdauer von Metrifudil können aus den vorliegenden Untersuchungen wegen der kurzen Untersuchungszeit keine Aussagen gemacht werden.

Aus anderen Befunden geht hervor, daß sich Metrifudil im Gegensatz zu Adenosin durch eine lang andauernde Wirkung auszeichnet. (14,26,30,52).

Nach i.v. Gabe von Adenosin kommt es nur zu einer kurzzeitigen Steigerung der Myokarddurchblutung, da es im Herzmuskel sehr schnell durch die Adenosindesaminase zu Inosin abgebaut wird, das keine vasoaktiven Wirkungen mehr besitzt (3, 12).

Metrifudil als Derivat des Adenosin dagegen kann nur langsam durch Desaminasen inaktiviert werden und ist deswegen länger wirksam (14).

Eine Koronardilatation wäre auch durch Veränderungen des CO_2 -Druckes und des p_H -Wertes nach Metrifudilgabe möglich (10,16,31,32).

In den vorliegenden Untersuchungen ist keine eindeutige Beeinflussung des arteriellen Kohlendioxidgehaltes durch Metrifudil nachweisbar. Trotzdem erscheint bei unterschiedlichem Verlauf der Einzelwerte eine abfallende Tendenz nicht ausgeschlossen.

Nach oraler Gabe von Metrifudil findet sich eine dosisunabhängige Abfalltendenz (28).

Tierexperimentelle Bestimmungen des Kohlendioxidgehaltes liegen weder nach i.v. noch nach oraler Gabe vor.

R u d o l p h und Mitarbeiter konnten bei Untersuchungen des Koronardilatators Lidoflazin auch bei einer Patientenkontrollgruppe ohne Medikation einen Abfall des arteriellen Kohlendioxidgehaltes beobachten (52). Daraus kann geschlossen werden, daß ein Absinken der arteriellen Kohlendioxidkonzentration nicht unbedingt durch das Pharmakon hervorgerufen wird.

K a f k a findet allerdings nach i.v. Applikation von Metrifudil einen dosisabhängigen Abfall der arteriellen Kohlendioxidkonzentration (30). Daraus kann auf eine Beeinflussung der arteriellen Kohlendioxidkonzentration durch das Pharmakon geschlossen werden.

S c h a u n a n n und K u t s c h a stellen nach intravenöser Gabe von 0,1 mg/kg Metrifudil eine echte Hyperventilation ohne Anstieg des Sauerstoffverbrauches fest (52). Es ist allerdings unklar, ob die deutliche Atemanregung durch direkte Stimulierung des Atemzentrums oder durch eine pharmakonbedingte metabolisch Azidose zustande kommt.

Die deutliche Abnahme des koronarvenösen Kohlendioxidgehaltes und damit der koronarvenös-arteriellen Kohlendioxiddifferenz dürfte hauptsächlich auf die Steigerung der Myokarddurchblutung zurückzuführen sein.

Da im Vergleich zur myokardialen Sauerstoffutilisation die Kohlendioxidproduktion des Herzens in den vorliegenden Untersuchungen nach Metrifudilverabreichung weniger stark absinkt, ergibt sich für den myokardialen respiratorischen Quotienten (RQ) eine Zunahme, die bis zum Zeitpunkt der letzten Messung anhält. Bei Betrachtung der Einzelwerte jedoch wird deutlich, daß der myokardiale RQ nur bei zwei Patienten beträchtlich ansteigt und so der Mittelwert entsprechend beeinflußt wird, während bei den übrigen Patienten der RQ im wesentlichen gleich bleibt oder sogar abnimmt.

K a f k a findet in Untersuchungen über Metrifudil eine Zunahme des RQ. Er interpretiert dieses Verhalten als eine metabolische Azidose der Herzmuskelzelle, was zu einer Freisetzung von H^+ -Ionen und CO_2 aus dem Herzen führt (30). In der vorliegenden Arbeit dürfte der hohe Anstieg des RQ der genannten zwei Patienten in gleicher Weise gedeutet werden.

Bei einem Patienten mit Vorhofseptumdefekt fällt auf, daß gleichzeitig mit einer deutlichen Zunahme des RQ nach Metrifudilgabe eine sehr hohe Myokarddurchblutung von 316 ml/100g min verzeichnet wird. In diesem Fall wäre es vorstellbar, daß die metabolische Azidose des Myokards zumindest als Teilkomponente der koronardilatierenden Wirkung angesehen werden kann. Ansonsten dürfte die Koronardilatation und die damit verbundene Myokarddurchblutungssteigerung kaum durch saure Metaboliten verursacht worden sein.

Die bei H a r m s gefundene Zunahme der myokardialen Glukose- und Pyruvataufnahme nach Metrifudilgabe (26) stimmt mit der Erhöhung des myokardialen RQ überein und weist darauf hin, daß der oxydative Stoffwechsel des Myokards in Richtung Kohlenhydrate verschoben wird.

Nebenwirkungen treten nach i.v. Infusion von Metrifudil in der Dosierung von 0,1 mg/kg nur ganz vereinzelt auf. Es sind im wesentlichen die für Adenosin bekannten Effekte. Die angegebenen Beschwerden stehen offensichtlich im Zusammenhang mit den Änderungen des peripheren arteriellen Druckes bzw. der Herzfrequenz und werden nicht direkt durch das Pharmakon ausgelöst. Die beobachteten Symptome sind relativ flüchtig; nach Abschluß der Untersuchungen werden von keinem Patienten weitere Beschwerden angegeben.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung von N⁶-o-Methylbenzyladenosin (Metrifudil) auf die Myokarddurchblutung, den myokardialen Sauerstoffverbrauch und die Kohlendioxidproduktion des Herzens wurde an insgesamt 15 Patienten mit rheumatischen und angeborenen Herzerkrankungen im Rahmen diagnostischer Herzkatheterisationen untersucht. Das Pharmakon gelangte in der Dosierung von 0,1 ml/kg Körpergewicht mittels fünfminütiger Infusion zur Anwendung. Ferner wurde das Verhalten des systolischen und diastolischen Femoralisdruckes sowie des enddiastolischen Druckes im linken Ventrikel und der Herzfrequenz geprüft, um die Auswirkungen auf den peripheren Kreislauf aufzeigen zu können.

Die mit Hilfe der Xenonauswaschmethode gemessene Myokarddurchblutung zeigte in den ersten drei Minuten nach Metrifudilinfusion bei elf Patienten nach extrakorporaler Messung im Versorgungsgebiet der linken Koronararterie, sowie bei vier Patienten nach intrakorporaler Messung einen Anstieg, der zwischen 18 und 320 % und durchschnittlich bei 130 % lag. Auffallend war, daß bei Patienten mit besonders schweren Herzfehlern eine geringere Steigerung der Myokarddurchblutung erzielt wurde.

Als Ursache des enddiastolischen Druckabfalls im linken Ventrikel nach Metrifudilinfusion wird ein verminderter Rückfluß zum Herzen aufgrund einer peripheren Vasodilatation angenommen. Diese zeigte sich auch im arteriellen Abfall des systolischen und diastolischen Femoralisdruckes. Dadurch dürfte es zu einer Verminderung der intramyokardialen Wandspannung und damit zu einer Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauches kommen, der gegen Ende der Untersuchungen um 29% unter dem Ausgangswert lag.

Nach fünf Minuten dagegen wies die Sauerstoffutilisation nur eine Abfalltendenz auf, da jener sauerstoffeinsparende Effekt weitgehend durch die nur zu diesem Zeitpunkt auftretende reflektorische Erhöhung der Herzfrequenz kompensiert wurde.

Metrifudil soll auf die Koronararterien ebenso wie Adenosin wirken, wird aber im Gegensatz dazu nur langsam durch die Adenosindesaminasen abgebaut und ist deshalb länger wirksam.

Aus dem bei einigen Patienten ansteigenden Verlauf des respiratorischen Quotienten war zu ersehen, daß es nach Metrifudilgabe möglicherweise zu einer Verschiebung des oxydativen Stoffwechsels in Richtung Kohlenhydrate kommt.

Die durch Metrifudil vereinzelt auftretende Übelkeit stand immer im Zusammenhang mit der Änderung des peripheren arteriellen Druckes bzw. der Herzfrequenz.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Alella, A. Arterielle Sauerstoffsättigung
 und Koronardurchblutung.
Pflügers Arch. ges. Physiol.
259:422 (1954)
2. Alella, A. Koronardurchblutung und Hypoxie
Pflügers Arch. ges. Physiol.
261:373 (1955)
3. Baer, H.P., Formation and Deamination of
Drummond, J. adenosine by cardiac muscle
Duncan, E.L. enzymes
Med. Pharmacol. 2:67 (1966)
4. Baltaxe, H.A. Invest. Radiol. 4, 317 (1969)
5. Berne, R.M. Nucleotide degradation in the
 hypoxic heart and its possible
 relation to regulation of coro-
 nary blood flow
Fed. Proc. 20:101 (1961)
6. Berne, R.M. Cardiac nucleotides in hypoxia;
 possible role in regulation of
 coronary blood flow
Am.J. Physiol. 204:317 (1963)
7. Berne, R.M. Regulation of coronary blood flow
Physiol. Rev. 44:1 (1964)
8. Bernsmeier, A. Koronardurchblutung, Sauerstoff-
Rudolph, W. verbrauch und Substratversorgung
 des menschlichen Herzens.
Forum cardiol. 5:6 (1962)
9. Bretschneider, H.J. Sauerstoffbedarf und-Versorgung
 des Herzmuskels.
Verh.Dtsch. Ges. Kreisf.forsch.
27:32 (1961)
10. Bretschneider, H.J. Aktuelle Probleme der Koronar-
 durchblutung und des Myokardstoff-
 wechsels. Regensburger Jahrb. ärztl.
Fortb. 15:1-25 (1967)

11. Bretschneider, H.J. Über den Mechanismus der hypoxischen Koronarerweiterung; Probleme der Koronardurchblutung
Bad Oeynhauser Gespräche II 44:83 (1957)
12. Bürger, R. Adenylate deaminase III Regulation of
Lowenstein, Y.M. deamination pathway in extract of rat heart and lung.
J. Biol. Chem. 242:5281 (1967)
13. Cohen, L.S., Measurement of myocardial blood flow
Elliott, W.C. using krypton 85
Gorlin, R. Am.J. Physiol. 206:997 (1964)
14. Dietmann, Persönliche Mitteilungen
15. Doutheil, U. Untersuchungen am schlagenden Hundeherzen in situ über Hämodynamik und Vasomotorik des Koronarkreislaufes sowie die nutritive Myocarddurchblutung bei Perfusion von Koronararterien unter nicht pulsierendem Druck
Habil.Schrift München (1966)
16. Eberlein, H. Koronardurchblutung und Sauerstoffversorgung des Herzens unter verschiedenen CO_2 -Spannungen und Anaesthetika
Arch. f. Kreislaufforschung 50:18 (1966)
17. Gellai, M. Evidence for direct control coronary
Norton, J.M. vascular tone by oxygen
Reed, Deta Circ. Res. 32:279 (1973)
18. Gerken, G. Glucose-, Milchsäure-, ATP- und ADP-Konzentration im arteriellen und venösen Koronarblut des Hundes bei Sauerstoffmangel
Pflügers Arch.ges. Physiol. 272:323 (1961)
19. Gerlach, E. Bildung und Bedeutung von Adenosin in
Deuticke, B. dem durch Sauerstoffmangel geschädigten Herzmuskel unter dem Einfluß von Persantin
Arzneim.Forsch. 13:48 (1963)

20. Gerlach, E. Der Nucleotidabbau im Herzmuskel bei
 Deuticke, B. Sauerstoffmangel und seine mögliche
 Dreisbach, R.H. Bedeutung für die Coronardurchblu-
 tung.
 Naturwissenschaften 50:228 (1963)
21. Gorlin, R. Effect of nitroglycerin on coronary
 Brachfeld, N. circulation in patients with coronary
 MacLeod, C. artery disease or increased left
 ventricular work
 Circulation 19:705 (1959)
22. Gorlin, R. Regulation of coronary blood flow
 Brit. Heart J. 33 Suppl.9 (1971)
23. Gregg, D.E. Blood supply to the heart
 Fischer, L.C. Handbook of Physiol., sect. 2 circ.
 vol. II Washington: Amer. physiol. soc.
 (1963)
24. Haertel, H. Inaugural-Dissertation
25. Hashimoto, K. Mode of action of adenine, uridine
 Kumakura, S. and cytidine nucleotides and (Pyrimidin)
 Tanemura, I. on the coronary, renal and femoral
 arteries
 Arzneim. Forsch. 14:1252 (1964)
26. Harms, P. Inaugural-Dissertation
27. Hegemann, M. Die ¹³³Xenon Auswaschmethode. Messungen
 der Myocarddurchblutung und Angiographie
 der Koronararterien bei Patienten mit
 und ohne koronare Herzerkrankung
 Inaugural-Dissertation München (1973)
28. Huppertz, H. Inaugural-Dissertation
29. Krasnow, N. Myocardial lactate and pyruvate metabolism
 Neill, W.A. J.Clin. Invest. 41:2075 (1962)
- Messer, J.V.
 Gorlin, R.
30. Kafka, W. Inaugural-Dissertation
31. Kraupp, O. Zum Wirkungsmechanismus der Coronar-
 dilatatoren
 Naunyn-Schmiedebergers Arch. Pharmak.
 exp. Path. 263:144

32. Kraupp, O. Die Wirkung von Hexobendin auf die
Grossmann, W. arterielle und coronarvenöse CO₂-
Stühlinger, W. Spannung und Wasserstoffionenkon-
Raberger, G. zentration am Hund
Arzneim.Forsch. 18:1067 (1968)
33. Krayenbühl, H.P. Die Dynamik und Kontraktilität
des linken Ventrikels
S.Karger, Basel, New York (1969)
34. Kukowetz, W.R. Inhibition of hypoxia-induced vise
Pösch, G. in adenosine release and flow by
coronary dilators
Cardiology 56:107 (1971/72)
35. Kukowetz, W.R. Pharmakologische Grundlagen der
Pösch, G. Koronartherapie
Aus: Therapie der koronaren Herzer-
krankung S. 3-15 Verlag: G.Witzstrock
Baden-Baden, Brüssel (1972)
36. Lochner, W. Zum Mechanismus der Koronardilatation
In: Kreislaufmessungen 4. Freiburger
Colloquium Mü.-Gräfelfing, Werk-Verlag
Dr. E. Banaschewski (1964)
37. Lochner, W. Physiologie der Koronardurchblutung
als Grundlage für die Beurteilung von
Koronardilatatoren
Arzneim.Forsch. 20:424 (1970)
38. Marko, J. Der Einfluß von Hexobendin auf Koro-
nardurchblutung, Gas- und Substrat-
stoffwechsel des menschlichen Herzens.
Inaugural-Dissertation München
39. Mayer, L. Myokarddurchblutungsmessungen beim
Menschen mittels des ¹³³Xenon-Aus-
waschverfahrens .
Inaugural-Dissertation München (1972)
40. Mena, J. Effect of coronary blood flow on radio
Kattus, A.A. isotope dilution curves measured by
Greenfield, M.A. precordial scintillation detection
Bennett, L.R. Circ. Res. 5:911 (1961)

41. Olson, R.E. Changes in content of purine nucleoside in canine myocardium during coronary occlusion
Circ. Res. 26:301 (1970)
42. Parker, J.O. The effect of nitroglycerin on coronary blood flow and the haemodynamic response to exercise in coronary artery disease
Am.J. of Cardiology 27:59 (1971)
43. Pflieger, K. Hemmung der Aufnahme von Adenosin und
Volkmer, I. Verstärkung seiner Wirkung am isolierten
Kolassa, N. Warmblüterherzen durch coronarwirksame
Substanzen
Arzneim.Forsch 23:1972 (1973)
44. Pitt, A. Measurement of blood flow in the right
Friesinger, G.C. and left coronary artery beds in humans
Ross R.S. and dogs using the ^{133}Xe -technique
Cardiovas.Res. 3, 100 (1969)
45. Raberger, G. The effects of an intracoronary infusion
Kraupp, O. of adenosine on cardiac performance,
Stühlinger, W. blood supply and on myocardial metabolism
Nell, G. in dogs
Chirikdjian Pflügers Arch. 317:20 (1970)
46. Ross, R.S. Measurement of myocardial blood flow
Ueda, K. in animals and by selective injection
Lichtlen, P.R. of radioactive inert gas into the coronary
Rees, J.R. arteries
Circ. Res. 15:28 (1964)
47. Ross, R.S. Anatomic and physiologic considerations
in measurement of myocardial blood flow
Circulation 32:630 (1965)
48. Rubio, R. Release of adenosine in reactive hyper-
Berne, M.R. aemia of the dog heart.
Am.J. of Physiol. 216:56 (1969)
49. Rudolph, W. Koronardurchblutung und Sauerstoffver-
sorgung des menschlichen Herzens unter
dem Einfluß von Hexobendin
Arzn.Forsch. 20:637 (1970)

50. Rudolph, W. Performance and results of myocardial
Mayer, L. blood flow measurements using radio-
Bohnstengel, R. active noble gases
J. o. Nuclear Biol. a. Med. 16:248 (1972)
51. Rudolph, W. The evaluation of drug effects on the
coronary circulation
Edizione C.E.P.I. Roma (1968)
52. Rudolph, W.
52. Schaumann, E. Klinisch-pharmakologische Untersuchungen
Kutscha W. mit einem neuen peroral wirksamen Adeno-
sinderivat (TH 322)
Arznm.Forsch. 22:783 (1972)
53. Schlepper M. Über Korrelation von O₂-Angebot und O₂-
Witzleb, E. Verbrauch am Warmblüterherzen
Verh. d. dt. Ges. f. Kreislaufforschung
27:223 (1961)
54. Schwarzkopf, H.J. Die Beeinflussung der koronarvenösen
Schaefer, J. Sauerstoffsättigung des Menschen durch
Schöffler, M. koronar wirksame Pharmaka bei verschiede-
Nordmann, K.J. nen konstant gehaltenen Herzfrequenzen.
Verh. d. dt. Ges. f. Kreislaufforschung
38:358 (1972)
55. Schwarzkopf, H.J. Der Einfluß von Nifedipine auf
Schaefer, J. die koronarvenöse Sauerstoffsättigung
Schöffler, M. des Menschen bei konstanten Herzfrequen-
Nordmann, K.J. zen.
Arznm.Forschung 22:367 (1972)
56. van Slyke, D.D. Determination of gases in blood and
Neil, J.M. other solutions by vacuum extraction and
manometric measurement
J. Biol. Chem. 61:523 (1924)
57. Sonnenblick, E. Oxygen consumption of the heart
Ross, J. Newer concepts of its multifactoral
Braunwald, E. determination
Amer. J. of Cardiology. 22:328 (1968)

58. Walter P. Wirkung von ATP, A - 3,5 - MP,
Bassenge, E. Adenosin und Dipyridamol an Streifen-
 präparaten der A. coronaria, A. renalis,
 V. portae
 Pflügers Arch. ges. Physiol. 299/52 (1968)
59. Winburg, M.H. Pharm. exper. Therapie 109:255 (1953)
et al.
60. Bretschneider H.J. Neue Pharmaka zur Behandlung
 der Koronarinsuffizienz.
 Dtsch. med. Wschr. 86, 1649 (1961)
61. Bretschneider H.J. Angina pectoris, Nauheimer Fort-
 bild. Lehrg. 27, 34 (1961)
62. Bretschneider H.J. Dtsch. med. Journ. 13, 457 (1962)
63. Foltz E.L. Circul. 2, 215 (1950)
Rubin A.
Steiger W.A.
Gazes P.C.
64. Gregg D.E. Circul. 13, 916 (1956)
Sabiston D.
65. Kochsiek K. Arzneim.-Forsch. 10, 576 (1960)
Bretschneider H.J.
Schuler F.
66. Kraupp O. Angina pectoris Nauheimer Fortbild.
 Lehrg. 27, 92 (1961)

Lebenslauf

Am 5. August 1948 wurde ich, Detlef Hammerschmidt als Sohn des Facharztes für Innere Krankheiten Herrn Dr. med Karl-Heinz Hammerschmidt und seiner Gattin Frau Edelgard Hammerschmidt, geb Janssen, im Witten an der Ruhr geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Westheim, Kreis Augsburg und des Humanistischen Gymnasiums bei St. Stephan zu Augsburg legte ich im Juli 1968 die Reifeprüfung ab.

Das Studium der Medizin erfolgte an der Universität München. Im Juli 1975 konnte ich dort das Staatsexamen ablegen.

